MONOGRAPHIE

LOTRIDERM[MD] Crème

(crème de clotrimazole et de dipropionate de bétaméthasone USP)

Antifongique-corticostéroïde topique

Merck Canada Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland, Quebec H9H 4M7

DATE DE PRÉPARATION:
Le 21 février 2011

DATE DE RÉVISION:

N° de contrôle: 145108

[MD] Marque déposée

NOM DU MÉDICAMENT

Crème LOTRIDERM
(crème de clotrimazole et de dipropionate de bétaméthasone USP)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Antifongique-corticostéroïde topique.

ACTIONS

Cette association médicamenteuse réunit l'activité anti-inflammatoire, antiprurigineuse et vasoconstrictrice du dipropionate de bétaméthasone et l'activité antifongique du clotrimazole. Le clotrimazole exerce surtout un effet contre la division et la croissance des micro-organismes, probablement grâce à son action sur la membrane cellulaire.

INDICATIONS ET EMPLOIS CLINIQUES

La crème LOTRIDERM (dipropionate de bétaméthasone et de clotrimazole) est indiquée pour le traitement local des dermatomycoses qui s'accompagnent d'un prurit inflammatoire, telles que le pied d'athlète (*tinea pedis*), l'eczéma marginé de Hebra (*tinea cruris*) et la dermatophytie de la peau glabre (*tinea corporis*), causées par *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum* et *Microsporum canis.*

CONTRE-INDICATIONS

La crème LOTRIDERM (clotrimazole et dipropionate de bétaméthasone) est contre-indiquée chez les personnes hypersensibles au dipropionate de bétaméthasone, au clotrimazole, à d'autres corticoïdes ou imidazoles, ou à tout ingrédient de la préparation.

Les dermocorticoïdes sont contre-indiqués dans le cas d'infections bactériennes et d'infections tuberculeuses non traitées de la peau, et dans certaines maladies virales comme l'herpe, la varicelle et la vaccine.

MISE EN GARDE

On ne doit pas appliquer LOTRIDERM (clotrimazole et dipropionate de bétaméthasone) dans les yeux ou près des yeux, car il n'a pas été conçu pour usage ophtalmique.

Grossesse

Aucune étude valable et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes afin de déterminer si l'association clotrimazole-dipropionate de bétaméthasone pouvait avoir des effets tératogènes. Par conséquent, la crème LOTRIDERM ne doit être employée pendant la grossesse que si les avantages thérapeutiques justifient les risques pour le foetus.

Les femmes enceintes ne doivent pas appliquer de médicaments à base de corticostéroïdes sur des régions étendues, en grandes quantités, ni pendant de longues périodes.

Allaitement

Comme on ne sait pas si les ingrédients de la crème LOTRIDERM sont excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose en ce qui concerne l'emploi de ce médicament par des femmes allaitantes.

PRÉCAUTIONS

Usage général

Le passage de dermocorticoïdes dans la circulation générale provoque chez certains malades une inhibition réversible de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS), des manifestations du syndrome de Cushing, une hyperglycémie et une glycosurie.

L’absorption générale des corticostéroïdes topiques sera plus marquée si on utilise ces médicaments pendant de longues périodes ou sur de grandes surfaces cutanées, ou encore si on emploie des corticostéroïdes plus actifs. Par conséquent, les patients recevant de fortes doses d’un corticostéroïde topique très actif ou devant être appliqué sur de grandes surfaces cutanées doivent être examinés périodiquement à la recherche de signes d’inhibition de l’axe HHS. Si ce type de problème se manifeste, on doit tenter de cesser d’utiliser le médicament, d’en espacer les applications ou de le remplacer par un corticostéroïde moins actif.

En général, le rétablissement de la fonction HHS est rapide et complet après l'arrêt du traitement. Des signes et symptômes de privation stéroïdique peuvent parfois se présenter, ce qui exige l'administration compensatoire de corticoïdes par voie générale.

Si la crème LOTRIDERM (dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole) produit une irritation ou une hypersensibilité, on doit cesser l'emploi et instaurer un traitement approprié.

Des précautions s'imposent lorsqu'on administre des dermocorticoïdes à des malades atteints de dermite de stase et d'autres maladies de la peau accompagnées d'une altération de la circulation.

L'emploi prolongé de préparations corticoïdes peut provoquer des vergetures ou une atrophie de la peau ou des tissus sous-cutanés. Dans ce cas, il y a lieu de mettre fin au traitement.

On doit aviser les malades d'informer les médecins qu'ils consultent de l'emploi antérieur de corticoïdes.

Usage pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la crème LOTRIDERM chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

L’utilisation de la crème Lotriderm dans le traitement de l’érythème fessier du nourisson n’est pas recommendé.

Il se peut que les enfants soient plus vulnérables que les adultes aux effets des dermocorticoïdes

sur l'axe HHS et au syndrome de Cushing parce que, chez eux, le rapport de la surface cutanée au poids corporel est plus élevé.
Des cas d'inhibition de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS), de syndrome de Cushing et d'hypertension intracrânienne ont été signalés chez des enfants traités par dermocorticoïdes. L'inhibition surrénalienne chez les enfants se manifeste par un retard de croissance, un retard de gain de poids, de faibles taux de cortisol plasmatique et l'absence de réaction à la stimulation par l'ACTH. Parmi les manifestations d'hypertension intracrânienne, notons le bombement de la fontanelle, les céphalées et l'oedème papillaire bilatéral.

L'administration à des enfants de préparations dermatologiques contenant un corticoïde doit se limiter à la plus petite quantité dotée d'effet thérapeutique. La corticothérapie de longue durée peut entraver la croissance des enfants.

Examens de laboratoire

En l'absence d'effet de la crème LOTRIDERM, il y lieu, avant de prescrire un autre traitement antimycosique, de confirmer le diagnostic par une nouvelle étude microbiologique afin d'écarter la possibilité que d'autres agents pathogènes soient en cause.

Les examens suivants peuvent être utiles pour savoir s'il y a ou non inhibition de la fonction HHS par le corticostéroïde :

dosage urinaire du cortisol libre
test de stimulation par l'ACTH

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Les réactions suivantes ont été signalées lors de l'emploi de la crème LOTRIDERM : paresthésie chez cinq sujets sur 270 (1,85 %), éruption maculopapuleuse, oedème et infection secondaire dans un cas sur 270 (0,37 %) pour chacun de ces trois effets.

Lors de l'emploi du clotrimazole, on a fait état des réactions suivantes : érythème, picotements, vésication, desquamation, oedème, prurit, urticaire et irritation générale de la peau.

Les réactions locales suivantes, peu fréquentes, ont été signalées à la suite de l'application de corticoïdes conformément aux recommandations (effets nommés par ordre décroissant de fréquence) : sensation de brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse, folliculite, hypertrichose, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermite péribuccale, dermite allergique de contact, macération de la peau, infection secondaire, atrophie cutanée, vergetures et miliaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

Dipropionate de bétaméthasone

L'usage excessif ou prolongé des corticostéroïdes topiques peut entraîner la suppression de la fonction hypophysosurrénalienne qui se manifeste par une insuffisance surrénalienne secondaire et des signes d'hypercorticisme, y compris le syndrome de Cushing.

Clotrimazole

Le surdosage par administration topique de clotrimazole est très improbable, étant donné que l'application sous pansement occlusif de clotrimazole marqué au ^{14}C sur une peau intacte ou lésée pendant six heures n'a pas donné de quantités mesurables (limite minimale de détection 0,001 μg/mL) de substance radioactive dans le sérum des sujets humains.

Traitement

Dans le cas de surdosage par corticoïdes, un traitement symptomatique est indiqué. Les symptômes d'hypercorticisme sont habituellement réversibles. Il faut rétablir, s'il y a lieu, l'équilibre électrolytique et en cas de toxicité chronique, le retrait graduel des corticoïdes est recommandé.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Appliquer deux fois par jour, soir et matin, une mince couche de crème LOTRIDERM (dipropionate de bétaméthasone et clotrimazole) de manière à couvrir complètement la lésion et la surface

avoisinante. La durée du traitement doit être la suivante : deux semaines dans le cas d'eczéma marginé de Hebra et de dermatophytie de la peau glabre et quatre semaines dans le cas de pied d'athlète. Il n'est pas recommandé d'appliquer la crème LOTRIDERM plus de quatre semaines.

L'amélioration clinique, c'est-à-dire l'atténuation de l'érythème et du prurit, se manifeste habituellement en l'espace de trois à cinq jours. Dans le cas d'eczéma marginé et de dermatophytie de la peau glabre, il y lieu de revoir le diagnostic si aucune amélioration ne survient après une semaine de traitement par LOTRIDERM. Dans le cas du pied d'athlète, il faut poursuivre le traitement pendant deux semaines avant de prendre une décision. L'application de crème LOTRIDERM doit cesser si l'affection persiste plus de deux semaines (eczéma marginé et dermatophytie de la peau glabre) et plus de quatre semaines (pied d'athlète). S'il y a lieu, on peut alors instaurer un autre traitement au moyen d'une préparation antifongique appropriée.

Ne pas appliquer la crème LOTRIDERM sous pansement occlusif.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

CHIMIE

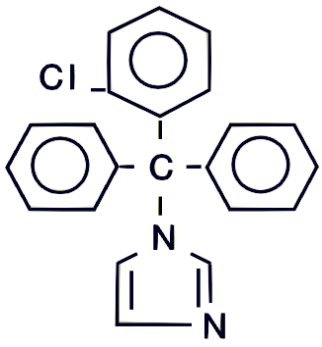
Nom de commerce : LOTRIDERM

Principe actif : **Clotrimazole**

Nom exact : Clotrimazole

Dénomination chimique : 1-(o-Chloro-α, α,-diphényl benzyl) imidazole

Structure chimique :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{17}ClN_2$

Masse moléculaire : 344,8

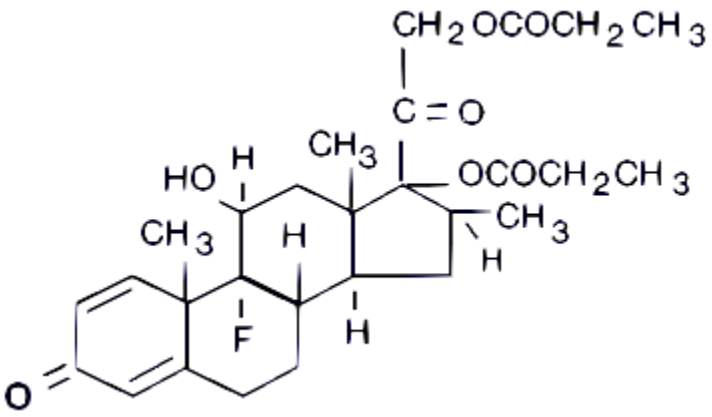
Description : Le clotrimazole se présente sous forme de poudre cristalline blanche, inodore, insoluble dans l'eau et soluble dans l'éthanol.

Principe actif : **Dipropionate de bétaméthasone**

Nom exact : Dipropionate de bétaméthasone

Dénomination chimique : 17,21-dipropionate de 9-fluro-11β, 17,21-trihydroxy-16βméthylpregna-1,4-dienne-3,20-dione

Structure chimique :



Formule moléculaire : $C_{28}H_{37}FO_7$

Poids moléculaire : 504,6

Description : Le dipropionate de bétaméthasone est une poudre cristalline, inodore, de couleur blanche à crème, insoluble dans l'eau.

COMPOSITION

LOTRIDERM est une crème lisse, de consistance uniforme et de couleur blanc cassé.

La crème LOTRIDERM est titrée à 10 mg de clotrimazole USP et à 0,64 mg de dipropionate de bétaméthasone USP (équivalant à 0,5 mg de bétaméthasone) par gramme. Son excipient est une

crème hydrophile, émolliente composée des substances suivantes : eau purifiée, huile minérale, paraffine molle, alcool cétostéarylique, monocétyléther de PEG 1000, propylèneglycol, phosphate monosodique, acide phosphorique et alcool benzylique comme agent de conservation et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

FORME POSOLOGIQUE

Présentation : La crème LOTRIDERM se présente en tubes de 15 g et de 50 g.

Conservation : Conserver entre 15° C et 30° C.

MICROBIOLOGIE

In vitro, le clotrimazole fait preuve d'activité fongistatique et fongicide contre les isolats des germes suivants : *trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum* et *Microsporum canis*. En général, l'activité *in vitro* du clotrimazole correspond à cette du tolnaftate ou de la griséofulvine contre le mycélium des dermatophytes (*Trichophyton, Microsporum* et *Epidermophyton*).

Aux concentrations < 2μg/mL, le clotrimazole s'est révélé fongicide contre plusieurs isolats de *Candida albicans*, de *Trichophyton* sp., de *Microsporum* sp. Aux concentrations < 5 μg/mL, le clotrimazole s'est révélé fongistatique contre d'autres isolats de ces espèces. L'addition de sérum bovin au milieu de culture, à une concentration finale de 30 %, donne des CMI un peu plus élevées pour le clotrimazole.

Des études *in vivo* chez des cochons d'Inde infectés par *Trichophyton mentagrophytes* n'ont mis en évidence aucune perte mesurable d'activité du clotrimazole par suite de son association avec le dipropionate de bétaméthasone.

On n'a fait état d'aucune souche de champignons pouvant être dotée de résistance naturelle au clotrimazole.

Aucune résistance, en une seule ou en plusieurs étapes, n'est apparue au cours des passages

successifs en culture de *Trichophyton mentagrophytes*.

Lors d'études sur son mécanisme d'action en cultures fongiques, le clotrimazole, à la concentration fongicide minimale, a provoqué une fuite des composés phosphorés intracellulaires dans le milieu de culture, ainsi qu'une rupture des acides nucléiques cellulaires et un flux accéléré du potassium. Ces deux phénomènes ont débuté rapidement et intensément lors de l'addition de médicament dans les cultures.

PHARMACOLOGIE

Le dipropionate de bétaméthasone a été comparé à d'autres dermocorticoïdes fluorés, au moyen de l'épreuve de vasoconstriction de McKenzie-Stoughton. Dans cette épreuve, le dipropionate de bétaméthasone s'est avéré significativement plus actif ($p < 0,05$) que les substances suivantes: acétonide de fluocinolone, caproate de flucortolone plus flucortolone plus fluocortolone, pivalate de fluméthasone et valérate de bétaméthasone. Les résultats indiquent que le dipropionate de bétaméthasone est actif à la concentration de 0,000016 %, soit la plus faible concentration étudiée à faire preuve d'activité.

PHARMACOCINÉTIQUE

Dipropionate de bétaméthasone

Le dipropionate de bétaméthasone, comme c'est le cas avec les corticoïdes, est absorbé par la peau, il se lie fortement et réversiblement aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé à la fois aux niveaux hépatique et extrahépatique et converti en des substances pour la plupart inactives. Il est presque entièrement excrété en l'espace de 72 heures.

Chez les rats et les souris à la peau intacte, il n'y a que 10 % de la dose de dipropionate de bétaméthasone qui soit absorbé. Sur la peau dont la couche cornée a été enlevée, le bétaméthasone est absorbé à 90 %. La portion de stéroïdes absorbée se répartit rapidement dans l'organisme et on la retrouve dans tous les organes 24 heures suivant l'administration. Au bout de 48 heures, près de 90 % de la dose de départ est excrété et le reste se retrouve dans les organes

du tube digestif et les reins. Chez les rongeurs, le dipropionate de bétaméthasone ou ses métabolites sont excrétés en majeure partie dans les fèces. Les taux élevés retrouvés dans les fèces indiquent que le dipropionate de bétaméthasone se sont avérés être le 17-propionate et 6 bêta-hydroxybétaméthasone.

Clotrimazole

On a étudié l'absorption percutanée du clotrimazole chez les humains en marquant le produit par une substance radioactive (crème à 1 %). Les résultats démontrent que les plus grandes concentrations de clotrimazole demeurent dans l'épiderme, particulièrement dans la couche cornée. De très faibles taux du médicament ont été décelés dans les tissus sous-cutanés et, 48 heures après l'application, les concentrations sériques étaient au-dessous du taux de détection de la méthode de dosage (0,001 mg/L). L'examen des concentrations du médicament dans l'urine indiquaient régulièrement une radioactivité restante inférieure à 0,5 %. Après insertion intravaginale d'un comprimé de 100 mg, l'absorption était d'environ 0,03 mg/L. Cependant, lorsqu'il est pris par voie orale, le clotrimazole est rapidement et presque entièrement absorbé et réparti dans l'organisme en quelques heures.

Les plus fortes concentrations du médicament ont été trouvées au niveau du foie, des tissus adipeux et de la peau. Chez le rat, le clotrimazole absorbé est éliminé principalement (plus de 90 %) dans les fèces en 48 heures. Chez l'humain, près de 25 % du médicament est excrété dans l'urine, le reste est excrété dans les fèces en six jours.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL_{50} de la crème LOTRIDERM, administrée en une seule fois, par voie orale, à des souris et des rats, mâles et femelles, était supérieure à 40 mL/kg, équivalant à 35,2 grammes de crème LOTRIDERM par kilogramme. Les effets reliés au médicament qui ont été constatés 48 heures après la dose étaient les suivants : pelage rugueux, diarrhée, hypoactivité et hypothermie chez plusieurs rats. Une hypoactivité et une ptosis se sont produites au bout de quatre heures chez la plupart des souris traitées.

Études de toxicité dermique subaiguë (lapins)

Pour ces deux études simultanées, on a utilisé des lapins blancs de Nouvelle-Zélande à peau intacte ou abrasée. Dans chaque étude, 15 mâles et 15 femelles répartis en cinq groupes (3 de chaque sexe par groupe). Chez deux de ces groupes, la dose de crème LOTRIDERM appliquée sur 1,5 % à 10 % de la surface corporelle fut respectivement de 0,15 et 0,5 g/kg par jour (0,75 et 0,25 g/kg deux fois par jour) pendant 21 à 25 jours consécutifs. Deux autres groupes, servant de groupes témoins, étaient traités de la même manière, sur environ 10 % de la surface corporelle, soit par clotrimazole à 10 %, soit par l'excipient de crème, à raison de 0,5 g/kg (dans les deux cas). Un cinquième groupe ne recevait aucun traitement. Les doses étaient à peu près de 9 à 31 fois plus élevées que la dose quotidienne proposée chez les humains.

Chez les lapins recevant LOTRIDERM, les signes de l'activité corticoïde étaient les suivants : 1) perte myosquelettique progressive (légère à modérée pour les faibles doses et légère à grave pour les fortes doses); 2) distension de l'abdomen; 3) baisse légère de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes; 4) diminution de modérée à marquée des lymphocytes; 5) élévation de modérée à marquée du glucose sérique, des phosphatases alcalines, tu TOG et du TGP; 6) élévation marginale de l'azote uréique. On a observé des signes d'irritation dermique minimale chez tous les lapins traités, irritation avec plissement et sécheresse de la peau et brefs épisodes sporadiques d'érythème de très léger à modéré au siège d'application. En outre, une éruption intermittente de papules formant croûtes dut notée chez la plupart des lapins traités par excipient et par clotrimazole. Par contre, dans le groupe LOTRIDERM, des papules ne sont apparues que chez quatre lapins (forte dose, peau intacte). L'épaississement cutané observé au lieu d'application chez tous les lapins traités par clotrimazole n'était présent chez aucun des autres lapins.

À l'autopsie, les principales modifications liées aux produits, chez les animaux traités par LOTRIDERM (faibles et fortes doses) étaient les suivantes : perte musculaire, foie hypertrophié, friable, pâle ou décoloré, réduction du volume de la rate, des ganglions lymphatiques, des testicules, du thymus, des glandes surrénales, de la prostate et de la glande thyroïde, reins pâles et amincissement de la peau au siège d'application.

Un épaississement cutané au lieu d'application a été constaté chez plusieurs sujets traités par l'excipient et chez la majorité des lapins du groupe clotrimazole. Chez les lapins traités à faibles ou fortes doses de LOTRIDERM, on a noté une perte de poids absolu ou relatif pour les organes et

tissus suivants : glandes surrénales, prostate, testicules et muscles squelettiques. Le poids des reins et du foie a par ailleurs augmenté chez ces groupes. Le changement pondéral des organes chez les lapins recevant clotrimazole consistait en un accroissement du poids des glandes surrénales (peau abrasée seulement), des reins, du foie (peau abrasée seulement), de la prostate ainsi qu'une diminution de poids des testicules (peau intacte seulement).

L'examen histopathologique a révélé les changements suivants chez les lapins recevant de faibles et fortes doses de LOTRIDERM : a) atrophie du cortex surrénal; 2) résorption osseuse; 3) hypo-cellularité de la moelle osseuse; 4) atrophie du thymus, de la rate, des ganglions lymphatiques, des testicules et de la glande thyroïde; 5) dégénérescence musculaire (surtout chez les lapins recevant de fortes doses); 6) amincissement de l'épiderme non traité; 7) vacuolisation de l'épithélium tubulaire cortical des reins. De telles constations, prévues dans le cas d'une corticothérapie, furent constantes au cours de l'étude.

Ces données indiquent que la crème LOTRIDERM, dans les conditions imposées par cette étude, fut relativement bien tolérée localement lors d'applications sur la peau intacte ou abrasée des lapins. En fait, l'irritation dermique s'est révélée moins grave avec la crème LOTRIDERM qu'avec le clotrimazole seul. Comme prévu, les changements généraux observés avec la crème LOTRIDERM étaient typiques de ceux constatés après administration topique de corticoïdes.

Reproduction et tératologie:

Dipropionate de bétaméthasone

Chez l'animal, on a constaté que le dipropionate de bétaméthasone affectait le développement fétal de la même manière que le font les corticoïdes lorsqu'on les administre aux souris, aux rats et aux lapins à des doses dépassant la dose recommandée pour l'humain.

Les animaux furent traités par des doses intramusculaires allant de 0,324 à 32,5 mg/kg pour les souris, de 1 à 2 mg/kg pour les rats et de 0,002 à 0,8 mg/kg pour les lapins.

Chez les rats, il n'y eut aucun signe d'effets secondaires ni pour les porteuses, ni pour les petits, mais chez les souris et les lapins, des effets tératogènes typiques des corticoïdes ont été notés.

Clotrimazole

Des études sur des rates gravides traitées par des doses intravaginales allant jusqu'à 100 mg/kg n'ont révélé aucun signe de nocivité sur le foetus, attribuable au clotrimazole.

De fortes doses orales de clotrimazole, allant de 80 à 120 mg/kg, administrées à des rats et des souris, ont provoqué une embryotoxicité (probablement secondaire à une toxicité maternelle), des perturbation de l'accouplement, une diminution de la portée et du nombre viable de petits ainsi qu'une survie plus courte au sevrage. Par ailleurs, le clotrimazole ne s'est pas avéré tératogène chez les souris, les lapins et les rats à des doses orales respectives allant jusqu'à 200, 180 et 100 mg/kg. L'absorption orale chez le rat se situe à environ 90 % de la dose administrée.

Mutagénicité:

Lors des épreuves en vue de vérifier le pouvoir mutagène, les chromosomes de spermatophores de hamsters chinois, ayant reçu du clotrimazole, ont été examinés à la recherche de modifications structurelles pendant la métaphase. Avant de procéder aux épreuves, les hamsters avaient reçu cinq doses orales de clotrimazole à raison de 100 mg par kilo de poids corporel. Les résultats de cette étude ont révélé que le clotrimazole n'avait pas de pouvoir mutagène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrams BB, Maibach HI. Dermal safety studies and evaluation of a clotrimazole/betamethasone dipropionate cream formulation. J Toxicol Cutaneous and Ocular Toxicol 1984; 3(3):287-97.

2. Chambers WB, Cash WS, Marinaccio A. Diprosone (betamethasone dipropionate) Cream 0.05%. Review and report of a multicentre study. J Int Med Res 1976; 4:1-26 (Suppl).

3. Katz HI, Bard J, Cole GW, Fischer S, McCormick GE, Medansky RS, Nesbitt LT, Rex IH. SCH 370 (Clotrimazole betamethasone dipropionate) cream in patients with tinea cruris or tinea corporis. Cutis 1984; 34:183-8.

4. Sawyer PR, Brodgen RN, Pinder RM, Speight TM, Avery GS. Clotrimazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. Drugs 1975; 9:424-47.

5. Scrafani JT. Superficial fungal infections and their treatment. U.S. Pharmacist 1978 3;26-38.